



特 許

特許法第3条第1項第1号の  
規定による特許出願

願 (0)

昭和49年12月5日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 4

3. 発明者

田辺製薬株式会社  
〒541 大阪市東区道修町3丁目21番地

4. 特許出願人

郵便番号 541

大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地

(295) 田辺製薬株式会社

代表者 平林忠

5. 代理人

郵便番号 532

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号

田辺製薬株式会社内

(6461) 弁理士 中嶋正二

特許庁  
49.12.7

特許出願  
第295号



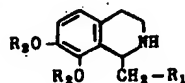
明 細 書

発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

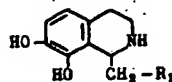
特許請求の範囲

(1) 一般式



(但し、 $R_1$  はトリメトキシフェニル基を表わし、 $R_2$  は有機アシル基を表わす)

で示される7,8-ジアシルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式



(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。

(2) 一般式

① 日本国特許庁

# 公開特許公報

① 特開昭 51-70774

④ 公開日 昭51.(1976) 6.18

② 特願昭 49-1402P4

② 出願日 昭49.(1974) 12. 5

審査請求 有 (全11頁)

庁内整理番号

6844 44

6847 44

6847 44

⑤ 日本分類

16 E4J

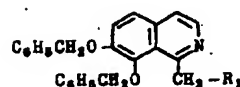
30 G1J. J2

30 HJ21

⑤ Int. Cl<sup>2</sup>

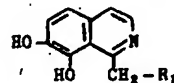
C07D217/20

A61K 31/47



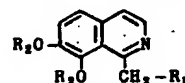
(但し、 $R_1$  はトリメトキシフェニル基を表わす)

で示されるイソキノリン誘導体を部分的に接触還元してベンジル基を脱離させ、得られた一般式



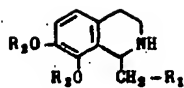
(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)

で示される7,8-ジヒドロキシイソキノリン誘導体を有機アシル化剤と反応させて一般式

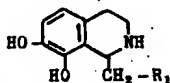


(但し、 $R_2$  は有機アシル基を表わし、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)

で示される7,8-ジアシルオキシイソキノリン誘導体を得、このイソキノリン骨格を接触還元して一般式



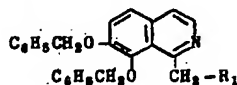
(但し、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同一意味を有する)  
で示される 7,8-ジアシルオキシ-1,2,3,4-  
テトラヒドロイソキノリン誘導体とし、次いで  
これを加水分解することとを特徴とする一般式



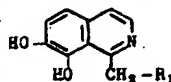
(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)  
で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の  
製法。

(3) 2,3-ジベンジルオキシベンツアルデヒド  
とアミノアセタールとを脱水縮合反応に付して、  
2,3-ジベンジルオキシベンジリデンアミノア  
セタールを得、この化合物の炭素・窒素二重結  
合を還元して  $N-(2,3-ジベンジルオキシベ  
ンジル)アミノアセタール$  となし、次いでトジ  
ル化して  $N-(2,3-ジベンジルオキシベンジ  
ル)-N$ -トジルアミノアセタールを得、これ

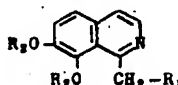
(但し、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同一意味を有する)  
で示される 2-アシル-1-シアノ-1-トリ  
メトキシベンジル-1,2-ジヒドロイソキノ  
リン誘導体を得、これを加水分解して一般式



(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)  
で示される 1-トリメトキシベンジルイソキノ  
リン誘導体となし、これを部分的に接触還元し  
てベンジル基を脱離させ、得られた一般式

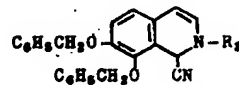


(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)  
で示される 7,8-ジヒドロキシ-1-トリメト  
キシベンジルイソキノリン誘導体を有機アシル  
化剤と反応させて一般式

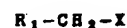


(但し、 $R_2$  は有機アシル基を表わし、 $R_1$  は前  
記と同一意味を有する)

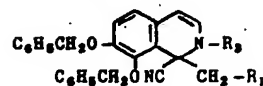
を閉環反応に付して 7,8-ジベンジルオキシ-  
2-トリメトキシ-1,2-ジヒドロイソキノリンとな  
し、更に脱トジル化反応及び酸化反応に付して  
7,8-ジベンジルオキシイソキノリンを得、こ  
れに有機アシル化剤及びニトリル化剤を作用さ  
せて一般式



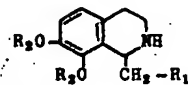
(但し、 $R_2$  は有機アシル基を表わす)  
で示される 2-アシル-1-シアノ-1,2-ジ  
ヒドロイソキノリン誘導体となし、次いでこれ  
に一般式



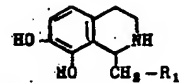
(但し、 $R_1$  はトリメトキシフェニル基を表わ  
し、 $X$  はハロゲン原子を表わす)  
で示されるトリメトキシベンジルハライド誘導  
体を反応させて一般式



で示される 7,8-ジアシルオキシ-1-トリメ  
トキシベンジルイソキノリン誘導体となし、次  
いでこのイソキノリン骨格を接触還元して一般  
式

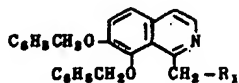


(但し、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同一意味を有する)  
で示される 7,8-ジアシルオキシ-1-トリメ  
トキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソ  
キノリン誘導体を得、これを加水分解すること  
とを特徴とする一般式



(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)  
で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の  
製法。

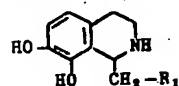
(4) 一般式



(但し、 $R_1$  はトリメトキシフェニル基を表わ

す)

で示される7,8-ジベンジルオキシ-1-トリ  
メトキシベンジルイソキノリン誘導体を接触還  
元反応に付すことを特徴とする一般式

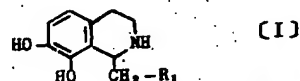


(但し、R<sub>1</sub>は前記と同一意味を有する)

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の  
製法。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



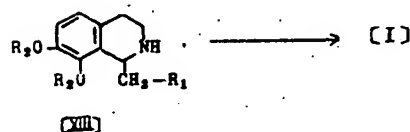
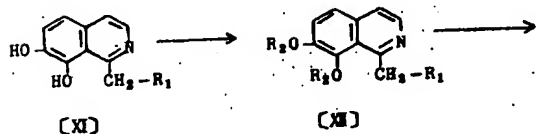
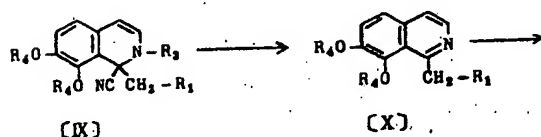
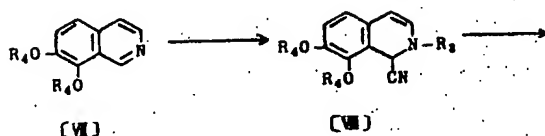
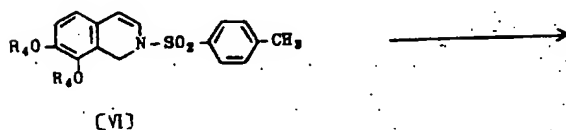
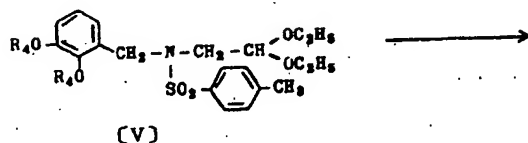
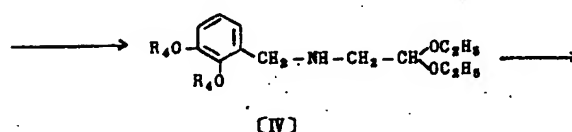
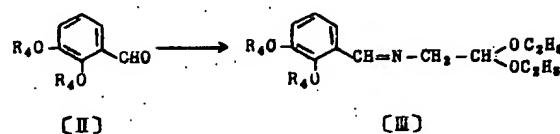
(但し、R<sub>1</sub>はトリメトキシフェニル基を表わ  
す)

で示される新規テトラヒドロイソキノリン誘導  
体の製法に関する。

従来より、イソキノリン骨格の6位にヒドロキ  
シル基を有する化合物の製造は比較的容易であ  
り、数多くの化合物が知られているが、7位又

は(及び)8位にのみヒドロキシル基を有する  
化合物の製造は容易ではない。本発明者らは研  
究を重ねた結果、7位と8位にヒドロキシル基  
を有する各種イソキノリン誘導体の製造に成功  
すると共に、そのうち特に1位にトリメトキシ  
ベンジル基を有する1,2,3,4-テトラヒドロイ  
ソキノリン誘導体[I]が、強い血流増加作用を  
有することを見出し、本発明を完成するに至っ  
た。

本発明によれば、当該目的化合物[I]は下記反  
応式で示される方法により製することができる。



(但し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一かもしくは異なる有  
機アシル基を表わし、R<sub>4</sub>はベンジル基を表わ  
し、R<sub>1</sub>は前記と同一意味を有する)

即ち、2,3-ジベンジルオキシベンツアルデヒ  
ド[II]とアミノアセタールとを脱水縮合反応さ  
せて、所謂シッフ塩基である2,3-ジベンジル  
オキシベンジリデンアミノアセタール[III]を得。  
この炭素・窒素二重結合を還元してN-(2,  
3-ジベンジルオキシベンジル)アミノアセタ  
ール[IV]となし、次いでこれをトシル化してN  
-(2,3-ジベンジルオキシベンジル)-N-  
トシルアミノアセタール[V]を得、これをボメ  
ランツ・フリッシュのイソキノリン閉環反応に  
付して7,8-ジベンジルオキシ-2-トシル-  
1,2-ジヒドロイソキノリン[VI]となし、更に  
脱トシル化反応と酸化反応に付して7,8-ジベ

ンジルオキシイソキノリン〔VII〕を得る。

この〔VII〕にライセルト反応の常法に従い有機アシル化剤及びニトリル化剤を作用させて、2-アシル-1-シアノ-7,8-ジベンジルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン〔VIII〕となし、次いでこれを常法によりアルカリ金属塩にかえたのちトリメトキシベンジルハライドと縮合反応させて、2-アシル-1-シアノ-7,8-ジベンジルオキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2-ジヒドロイソキノリン〔IX〕としたのち、これを加水分解して7,8-ジベンジルオキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン〔X〕とする。次いでこれを部分的接触還元反応に付して7,8-ジヒドロキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン〔XI〕となし、更に適当な有機アシル化剤と反応させて7,8-ジアシルオキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン〔XII〕を得、このイソキノリン骨格を常法により接触還元して7,8-ジアシルオキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン〔XIII〕とし、これを加水分解して目的化合物7,8-ジヒドロキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン〔I〕を製することができる。

また、化合物〔X〕の還元反応により目的化合物〔I〕を低収率ではあるが直接製することもできる。

以下、前記本発明方法を更に詳しく説明する。

まず、原料化合物〔II〕とアミノアセタールとの脱水縮合反応は、所謂 Schiff 塩基合成の常法により、適当な溶媒中もしくは無溶媒で、更に例えばトシル酸の如き触媒の存在下もしくは非存在下に、かつ要すれば無水硫酸ナトリウムの如き脱水剤の存在下に実施するのが好ましい。反応は室温乃至加熱下に実施するのがよい。

ここに得られる Schiff 塩基〔III〕の炭素-窒素二重結合を還元して化合物〔IV〕を得る反応は、適当な溶媒中で還元剤を作用させて実施できる。

常用される還元剤としては例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウム、水素化アルミニウムなどがあげられる。反応

は冷時乃至加熱下に好適に進行し、化合物〔IV〕を高収率で生成する。

次の化合物〔IV〕とトシル化剤との反応は、適当な溶媒中で要すれば脱酸剤の存在下に実施できる。トシル化剤としては、例えば p-トルエンスルホンクロリド、p-トルエンスルホン酸エチルエステルなどが使用できる。脱酸剤の例としては、カ性アルカリ、炭酸アルカリ、第3級アミンなどをあげることができるが、ピリジンなどを溶媒兼脱酸剤として使用すれば好都合である。反応は室温以下で定量的に進行する。このようにして得られる化合物〔V〕の開環反応は、いわゆるボメラツ・フリッシュ反応の常法により、適当な溶媒中化合物〔V〕を酸性試剤で処理することにより実施できる。本反応に使用しうる酸性試剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、ドシル酸などがあげられる。反応は冷時乃至加熱下に実施するのが好ましい。

続いてこの開環体〔VI〕を脱トシル化し、次いで酸化して化合物〔VII〕となす反応は、適当な溶媒中塩基性試剤の存在下に加熱することにより実施できる。塩基性試剤としては、この種の反応

に常用される例えばカリウム第3級ブトキシなどが適当である。反応はたとえば化合物〔VI〕を第3級ブタノール中カリウム第3級ブトキシドの存在下に加熱還流することにより、脱トシル化と酸化が引続いて生起して化合物〔VII〕を高収率で生成する。

この化合物〔VII〕と有機アシル化剤およびニトリル化剤との反応は、所謂ライセルト反応の常法により水性溶媒又は無水溶媒中で実施することができる。有機アシル化剤としては、この種の反応に常用される例えばベンゾイルハライドの如き酸ハライドを使用するのが適当である。ニトリル化剤としては例えば、シアン化水素、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等が適している。例えばシアン化カリウムを使用する場合は、化合物〔VII〕を塩化メチレンの如き溶媒にとかしこれにシアン化カリウムの水溶液を加え、寒剤等にて0℃以下に冷却しながらベンゾイルクロリドを反応させることにより好適に実施できる。尚、有機アシル化剤としては上記の

他、脂肪族酸ハライド例えばアセチルクロリド等も使用できる。

上記の如くして得られる化合物〔Ⅷ〕とトリメトキシベンジルハライドとの縮合反応は、好ましくは無水溶媒中で化合物〔Ⅷ〕を後記塩基性試剤でアルカリ金属塩となし、これにトリメトキシベンジルハライドを作用させることにより実施できる。塩基性試剤の例としてはアルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、水素化アルカリ金属（水素化ナトリウム、水素化リチウム等）、アルカリ金属アミド（ナトリウムアミド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等）等を好適に使用できる。反応は0℃以下、好ましくは-10℃以下で実施するのがよい。

ここに得られる化合物〔Ⅸ〕の加水分解は、好ましくは適当な溶媒中アルカリ例えばカ性アルカリ、炭酸アルカリ等の存在下に加温乃至加熱することにより実施できる。

次いで上で得た化合物〔Ⅹ〕の部分的接触還元反応は、常法により脱ベンジル化することにより

し、冷却下に有機アシル化剤を加えることにより化合物〔Ⅺ〕を得ることができる。

尚、反応に長時間を要し、かつ低収率ではあるが化合物〔Ⅹ〕を接触還元して直接化合物〔Ⅰ〕を得ることもできる。

次いで化合物〔Ⅺ〕のイソキノリン骨格の還元は、常法により接触還元することにより実施できる。例えば、化合物〔Ⅺ〕を適当な溶媒中白金系触媒を用いて常圧乃至加圧下に還元することにより実施される。いずれの場合も反応は室温乃至加温下に進行し、かつ反応液の酸性を適当な酸性例えば塩酸々性とするとき、還元がより好適に進行する。ここに得られる化合物〔Ⅻ〕は単離、精製することもできるが、粗製物をそのまま次工程の原料に使用することもできる。

上記反応で得られる化合物〔Ⅻ〕の加水分解反応は、常法により適当な溶媒中、この種の反応に常用される酸又はアルカリを作用させることにより実施でき、酸加水分解の場合目的化合物〔Ⅰ〕は利用酸に対応する酸塩としても得られ、アル

進行し、例えば化合物〔Ⅹ〕のエタノール溶液に触媒として10%パラジウム・炭素を加え、水素気流中常温常圧で還元することにより実施できる。本反応において化合物〔Ⅹ〕は遊離塩基又はその酸塩のいずれをも使用できる。触媒としては上記の他、白金系、ニッケル系、コバルト系触媒等も適宜選択される。前記還元反応において殊に白金系触媒を用いた場合には、化合物〔Ⅹ〕と共に少量ではあるが最終目的化合物〔Ⅰ〕が直接生成する。

このようにして得られる化合物〔Ⅹ〕は単離、精製することもできるが、粗製物をそのまま次工程の原料に使用するのが便利である。

化合物〔Ⅹ〕と有機アシル化剤との反応は、所謂ショッテン・パウマン反応の常法により実施することができる。有機アシル化剤としては通常用いられる酸ハライド、酸無水物等カルボン酸のカルボキシル基における反応性誘導体を使用でき、反応は脱酸剤の存在下又は非存在下に進行する。例えば、化合物〔Ⅹ〕をピリジンに溶解

カリ加水分解の場合は遊離塩基の形で目的化合物〔Ⅰ〕が得られる。

かくして得られる最終目的化合物〔Ⅰ〕をはじめとし、原料化合物〔Ⅱ〕及び中間体〔Ⅲ〕～〔Ⅻ〕も全て新規化合物であり、原料化合物〔Ⅱ〕は例えば、2,3-ジヒドロキシベンツアルデヒドをジベンジル化して製することができる。

#### 実施例1

- (1) アミノアセタール1.33gに、かく拌下2,3-ジベンジルオキシベンツアルデヒド3.18gを加え、10分間8.5～9.0℃に加熱する。冷後、固形物をベンゼンにとかし、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をn-ヘキササンから再結晶すれば、2,3-ジベンジルオキシベンジリデンアミノアセタールの無色微針状晶2.7gを得る。mp. 52℃、収率62.5%。
- (2) 本品2.2gをエタノール150mlにとかし、かく拌下室温で水素化ホウ素ナトリウム5gを加える。この混合物を2時間還流させたのち、エタノールを減圧留去し、残渣にベ

ンゼン及び少量の水を加え、炭酸カリウムで塩析しつつベンゼン抽出する。抽出層を乾燥後、溶媒を留去して粗製の油状物2.2gを得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム10:エタノール<sup>1</sup>)で精製して、N-(2,3-ジベンジルオキシベンジル)アミノアセタールの油1.4.8gを得る。収率67%。

Mass:  $m/e$  435 ( $M^+$ )

(3) 本品1.4.8gのピリジン40ml溶液に室温かく拌下、P-トルエンスルホニルクロリド(トリルクロリド)7gを加える。室温で12時間かく拌後、反応混合物を水に注ぎベンゼンで抽出する。

抽出層を稀塩酸次いで水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去して、粗製のN-(2,3-ジベンジルオキシベンジル)-N-アセタールの油状物2.0gを得る。定量的

Mass:  $m/e$  589 ( $M^+$ )

(4) 本品10.9g、濃塩酸2.4ml及びジオキサン50mlの混合物を2時間かく拌下に還流

ソプロピルエーテルから再結晶)

(6) 本品3.3gの塩化メチレン30ml溶液に、シアン化カリウム1.95gの水25ml溶液を加え、この混液にかく拌下0℃でベンゾイルクロリド4.2gの塩化メチレン20ml溶液を滴下する。約1.5時間を要す。滴下終了後、更に0℃で1.5時間かく拌し、1夜室温で放置する。塩化メチレン層を分取し、水層を塩化メチレンで抽出し、両塩化メチレン層を水洗し、乾燥する。溶媒を留去し、残査の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ベンゼン)で精製して、2-ベンゾイル-1-シアノ-7,8-ジベンジルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリンの油状物3.2gを得る。収率67%。

Mass:  $m/e$  472 ( $M^+$ )

IR:  $\nu_{\max}^{\text{liq}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2230(ニトリル), 1630(アミド)

(7) 窒素気流中、本品3gのジメチルホルムアミド20ml溶液を、水素化ナトリウム(65%オイルディスパーション)の0.4gをn.

する。冷後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出層を重そう水次いで水で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、残査の油状物をシリカゲル<sup>2</sup>クロマトグラフィー(溶媒:ベンゼン)で精製して、7,8-ジベンジルオキシ-2-トリル-1,2-ジヒドロイソキノリンの油状物6gを得る。収率65%。

本品はエタノールを加えて放置すると結晶化する。 $m.p.$  103~106℃(エタノールから再結晶)

(5) 本品6g、カリウム第3級ブトキシド4.3g及び第3級ブタノール50mlの混合物を2時間還流する。冷後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出層を水洗乾燥後、溶媒を留去し、残査の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ベンゼン)で精製して、7,8-ジベンジルオキシイソキノリンの油状物4gを得る。収率97%。

本品は塩酸塩で更に精製したのち、遊離塩基となせば結晶化する。 $m.p.$  70~71℃(イ

ヘキサンの洗浄)のジメチルホルムアミド20mlけん濁液に、かく拌冷却下-10℃で滴下する(約30分を要す)。更に-5℃以下で、3,4,5-トリメトキシベンジルクロリド1.7gのジメチルホルムアミド5ml溶液を滴下する(約30分を要す)。滴下終了後、室温で更に30分間かく拌したのち、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して粗製の2-ベンゾイル-1-シアノ-7,8-ジベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2-ジヒドロイソキノリンの油状物4.2gを得る。収率59%。本品はエタノール・イソプロピルエーテル混液から結晶化させ、次いでエタノールで再結晶すれば、 $m.p.$  156~158℃を示す。

(8) 本品2.2gのエタノール50ml溶液に、カ性ソーダ5gの水10ml溶液を加え、約50℃で2時間加熱かく拌する。エタノールを留去し、残査に水を加えて酢酸エチルで抽出

する。抽出層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣の油状物に少量のエタノール・イソプロピルエーテル混液を加えると結晶化し、粗製の7,8-ジベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン1.5gを得る。本品はエタノールから再結晶すれば、無色微針状晶にして、mp. 117~118℃を示す。

(9) 本品の塩酸塩700mg, 10%パラジウム・炭素500mg及びエタノール80mlの混液を、水素気流中常温常圧でしんとうする。約30分で水素100mlを吸収する。触媒をろ去し、エタノールを留去して、粗製の7,8-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩を黄色油として得る。

本品のピリジン20ml溶液に、水水冷却下無水酢酸5mlを除々に加える。同温にて30分、室温で2時間かく拌した後、水に注ぎベンゼンで抽出する。抽出層をよく水洗し、乾燥後、

トラヒドロイソキノリン塩酸塩の粗結晶200mgを得る。収率60%。本品はエタノール・酢酸エチル混液から再結晶すればmp. 215~217℃(分解)を示す。

#### 実施例2

実施例1の(8)で得た7,8-ジベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリンの塩酸塩500mg, 酸化白金100mg及びエタノール80mlの混合物を、水素気流中常温常圧でしんとうする。約8時間で約73mlの水素を吸収する。触媒をろ去し、溶液を留去して、7,8-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩及び7,8-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の油状混合物を得る。本品をイソプロピルエーテルで結晶化し、この粗結晶をエタノール・イソプロピルエーテル混液で再結晶をくり返して、7,8-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメ

トキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの粗結晶440mgを得る。収率82.5%。本品はイソプロピルエーテルから再結晶すれば、mp. 125~126℃を示す。

(10) 本品の塩酸塩400mg, 酸化白金500mg及びエタノール80mlの混液を、水素気流中常温常圧でしんとうする。約3時間で水素50mlを吸収する。触媒をろ去し、エタノールを留去して、粗製の7,8-ジベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を油状物として得る。

本品を、9%の塩化水素を含むエタノール20mlに溶解し、30分間80~90℃に加熱する。反応液よりエタノールを留去し、残渣に少量のエタノール・酢酸エチル<sup>後述</sup>を加えて放置すれば、7,8-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テ

2字挿入

トキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩130mgを得る。収率38%。

本品の物理化学的性状は実施例1で得た標品のそれらと一致した。

代理人 弁理士 中 嶋 正 二



## 自発手続補正書

昭和50年1月27日

特許庁長官殿

## 6. 添付書類の目録

- (1) 願 書 調 本 1 通  
 (2) 明 細 書 1 通  
 (3) 委 任 状 1 通

## 7. 前記以外の発明者

埼玉県大宮市北袋2-385 田辺製薬大宮支店

久 江 繁 彦

埼玉県大宮市大字大谷東804の52

林 芳 雄

久 江 繁 彦

埼玉県浦和市後陣1343-1-603

池 沢 二 郎

埼玉県久喜市吉久喜899-9

佐 藤 隆 健

## 1. 事件の表示

昭和49年特許願第140294号

## 2. 発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地(〒541)

(295) 田辺製薬株式会社

代表者 平 林 忠 雄

## 4. 代 理 人

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号(〒532)

田辺製薬株式会社内

(6461) 弁理士 中 嶋 正 二

## 5. 補正により増加する発明の数

## 6. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄及び

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 7. 補正の内容

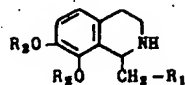
別紙の通り

## 補 正 の 内 容

- (1) 明細書第1頁4行目～第7頁8行目(但し、構造式は1行と数える)の特許請求の範囲を次の如く訂正する。

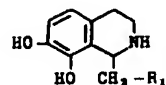
## 「特許請求の範囲」

## (1) 一般式



(但し、R<sub>1</sub>はトリメトキシフェニル基を表わし、R<sub>2</sub>は有機アシル基を表わす)

で示される7,8-ジアシルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式

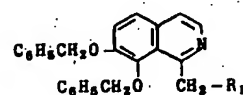


(但し、R<sub>1</sub>は前記と同一意味を有する)

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体

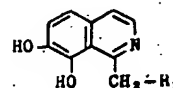
の製法。

## (2) 一般式



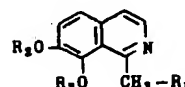
(但し、R<sub>1</sub>はトリメトキシフェニル基を表わす)

で示されるイソキノリン誘導体を部分的に接触還元してベンジル基を脱離させ、得られた一般式



(但し、R<sub>1</sub>は前記と同一意味を有する)

で示される7,8-ジヒドロキシイソキノリン誘導体を有機アシル化剤と反応させて一般式

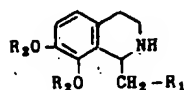


(但し、R<sub>2</sub>は有機アシル基を表わし、R<sub>1</sub>は



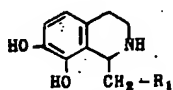
前記と同一意味を有する)

で示される7,8-ジアシルオキシイソキノリン誘導体を得、このイソキノリン骨格を接触還元して一般式



(但し、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同一意味を有する)

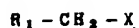
で示される7,8-ジアシルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体とし、次いでこれを加水分解することを特徴とする一般式



(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)

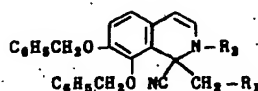
で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。

(3) 2,3-ジベンジルオキシベンツアルデヒド



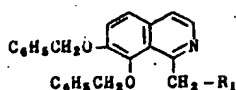
(但し、 $R_1$  はトリメトキシフェニル基を表わし、 $X$  はハロゲン原子を表わす)

で示されるトリメトキシベンジルハライド誘導体を反応させて一般式



(但し、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同一意味を有する)

で示される2-アシル-1-シアノ-1-トリメトキシベンジル-1,2-ジヒドロイソキノリン誘導体を得、これを加水分解して一般式

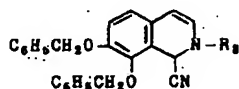


(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)

で示される1-トリメトキシベンジルイソキノリン誘導体となし、これを部分的に接触還

特開 昭51-70774(9)

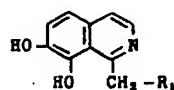
とアミノアセタールとを脱水縮合反応に付して、2,3-ジベンジルオキシベンジリデンアミノアセタールを得、この化合物の炭素・窒素二重結合を還元してN-(2,3-ジベンジルオキシベンジル)アミノアセタールとなし、次いでトジル化してN-(2,3-ジベンジルオキシベンジル)-N-トジリアミノアセタールを得、これを閉環反応に付して7,8-ジベンジルオキシ-2-トジル-1,2-ジヒドロイソキノリンとなし、更に塩基性試剤と加熱処理して7,8-ジベンジルオキシイソキノリンを得、これに有機アシル化剤及びニトリル化剤を作用させて一般式



(但し、 $R_2$  は有機アシル基を表わす)

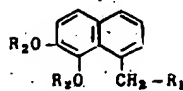
で示される2-アシル-1-シアノ-1,2-ジヒドロイソキノリン誘導体となし、次いでこれに一般式

元してベンジル基を脱離させ、得られた一般式



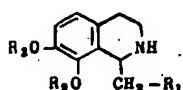
(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)

で示される7,8-ジヒドロキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン誘導体を有機アシル化剤と反応させて一般式



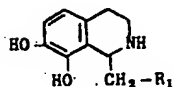
(但し、 $R_2$  は有機アシル基を表わし、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)

で示される7,8-ジアシルオキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン誘導体となし、次いでこのイソキノリン骨格を接触還元して一般式



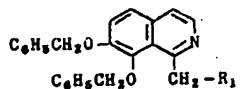
(但し、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同一意味を有する)

で示される 7,8-ジアシルオキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を得、これを加水分解することを特徴とする一般式



(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)  
で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。

(4) 一般式



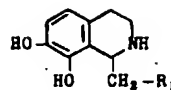
(但し、 $R_1$  はトリメトキシフェニル基を表わす)  
で示される 7,8-ジベンジルオキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン誘導体を接

(5) 同第 14 頁 4 行目～5 行目の

「還流することにより、脱トシル化と酸化が引続いて生起して化合物〔VII〕」を  
「還流することにより、化合物〔VII〕」  
に訂正する。

代理人 弁理士 中 嶋 正

触還元反応に付すことを特徴とする一般式



(但し、 $R_1$  は前記と同一意味を有する)

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。」

(2) 同第 10 頁最下行の

「脱トシル化反応と酸化反応に付して」を  
「塩基性試剤と加熱処理して」  
に訂正する。

(3) 同第 13 頁下から 6 行目の

「ドシル酸」を  
「トシル酸」  
に訂正する。

(4) 同第 13 頁下から 4 行目～3 行目の

「閉環体〔VI〕を脱トシル化し、次いで酸化して化合物〔VII〕となす反応は」を  
「閉環体〔VI〕を化合物〔VII〕となす反応は」  
に訂正する。

## 自発手続補正書

昭和 50 年 7 月 21 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 49 年特許願第 140294 号

2. 発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪府大阪市東区道修町 3 丁目 21 番地 (〒541)

(295) 田辺製薬株式会社

代表者 平 林 忠 雄

4. 代理人

大阪府大阪市淀川区加島 3 丁目 16 番 89 号 (〒532)

田辺製薬株式会社内

(6461) 弁理士 中 嶋 正

5. 補正により増加する発明の数

6. 補正の対象

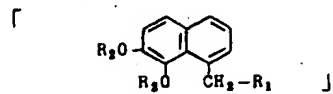
明細書 (昭和 50 年 1 月 27 日付手続補正書の補正の内容第 6 頁 8 行目)

7. 補正の内容

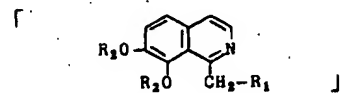
別紙の通り

補 正 の 内 容

1. 昭和50年1月27日付手続補正書の補正の内容  
 容第6頁8行目(但し、構造式を1行と数える)  
 の構造式



を



に訂正する。

代理人 弁理士 中 嶋 正 二

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**